



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(19) SU (11) 1743332 А3

(51)5 А 61 К 9/22, 31/44

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

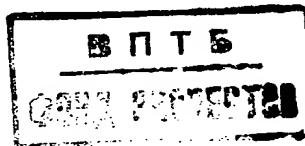
К ПАТЕНТУ

1

(21) 4202349/14
(22) 10.04.87
(31) 8601624-3
(32) 11.04.86
(33) SE
(46) 23.06.92. Бюл. № 23
(71) Актиеболагет Хассле (SE)
(72) Карл-Эрик Леннарт Фалк,
Свен Морган Хугоссон, Адам Росински
и Джон Альберт Сьерген (SE)
(53) 615.45(088.8)
(56) Заявка № 60- 274785, кл. А 61 К 31/195.
опублик. 18.06.87.

2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК
(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности. Цель – повышение биоусвояемости действующего вещества. Способ получения таблеток заключается в том, что замещенные дигидропириидины фелодипин или нифедипин растворяют в полутвердом или жидкок неином солюбилизаторе, представляющем собой сложные эфиры сложных кислот, гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином и сложные эфиры полиэтиоксилированных жирных кислот в определенном соотношении, смесь гранулируют с гидрофильным гелем гидроксипропилметилцеллюлозой и таблеттируют. 1 табл.



Изобретение относится к химикофармацевтической промышленности и касается получения таблеток.

Целью изобретения является повышение биоусвояемости действующего вещества.

П р и м е р 1. Состав содержит:

Фелодипин	10
Сложный эфир жирных кислот гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином (Cremophor RH-40)	90
Фосфат кальция	250
Гидроксипропилметилцеллюлоза	250
Ксантановая смола	25
Гуаровая смола	25
Стеарилфумарат натрия	13

Состав формуют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 10 мг фелодипина на 1 таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин растворяют в Cremophor RH-40 и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, гидроксипропилметилцеллюлозой, ксантановой смолой, гуаровой смолой и фосфатом кальция. Смесь гранулируют с этанолом и сушат. В качестве любриканта прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблеттирующей машине.

П р и м е р 2. Состав содержит:

Фелодипин	10
Cremophor RH-60	90
Силикат алюминия	100

BEST AVAILABLE COPY

(19) SU (11) 1743332 А3

Парафин	80	П р и м е р 5. Состав содержит:
Гидроксипропилцеллюлоза	7,4	Нифедипин 20
Стеарилфумарат натрия	5,0	Среморфор RH 40 50
Состав по примеру 2 формируют в таблетки с контролируемым выходом типа инертной пористой матрицы, содержащие 10 мг фелодипина на таблетку.	5	Гидроксипропилметилцеллюлоза 70
Таблетки получают следующим образом.		Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910,6 Сп 160
Фелодипин растворяют в Среморфор RH60 и полученный раствор тщательно смешивают с носителями, силикатом алюминия и парафином. Смесь гранулируют с раствором гидроксипропилцеллюлозы в этаноле и сушат. В качестве любриканта прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблеттирующей машине. По данным испытаний <i>in vitro</i> достигается контролируемое выделение фелодипина, а именно 50% выделяется через 2 ч и 100% – 20	10	Микрокристаллическая целлюлоза 6
через 6 ч.		Лактоза 56
П р и м е р 3. Состав содержит:		Силикат алюминия 94
Фелодипин	20	Стеарилфумарат натрия 10
Среморфор RH 40	100	Состав по примеру 5 формируют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 20 мг нифедипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.
Поливинилпирролидон	66,5	П р и м е р 6 (сравнительный). Следующие примеры иллюстрируют сравнительные таблетки, используемые в испытаниях <i>in vitro</i> .
Микрокристаллическая целлюлоза	62	Состав содержит:
Маисовый крахмал	29,5	Фелодипин 25
Лактоза	157	Лактоза 250
Этилцеллюлоза	36	Метилцеллюлоза 0,5
Гидроксипропилцеллюлоза	12	Поливинилпирролидон 1,5
Желатиновые капсулы		Стеарат магния 3
Состав по примеру 3 формируют в капсулы с контролируемым выделением, содержащие 20 мг фелодипина на 1 капсулу.		Состав по примеру 6 формируют быстрые растворимые обычные таблетки, содержащие 25 мг фелодипина на 1 таблетку.
Капсулы получают следующим образом.		Таблетки получают следующим образом.
Фелодипин растворяют в Среморфор и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, поливинилпирролидоном, целлюлозой, маисовым крахмалом и лактозой. Смесь смачивают водой и сферонизуют. Полученные гранулы сушат и просеивают, используя фракции 0,71–1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой, растворенной в смеси метиленхлорида и этанола. Покрытые гранулы вводят в твердые желатиновые капсулы.	25	Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и смешивают лактозой и метилцеллюлозой. Смесь гранулируют с водой и сушат. Прибавляют поливинилпирролидон и стеарат магния и массу прессуют в таблетки.
П р и м е р 4. Состав содержит:		П р и м е р 7. Состав содержит:
Фелодипин	20	Этилцеллюлоза № 10 34
Mjg 51	120	Полиэтиленгликоль 6000 41,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза	200	Состав по примеру 7 формируют в капсулы
Микрокристаллическая целлюлоза	20	контролируемого выделения, содержащие 10 мг фелодипина на 1 капсулу.
Лактоза	167	Капсулы получают следующим образом.
Стеарилфумарат натрия	10,5	Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и тщательно смешивают с носителем, маннитом, метилцеллюлозой, поливинилпирролидоном и целлюлозой. Смесь увлажняют водой и сферонизуют. Полученные гранулы сушат и просеивают, отбирая фракцию 0,71–1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой и полиэтиленгликолем, растворенными в смеси метиленхлорида и изопропилового спирта. Покрытые гранулы вводят в твердые желатиновые капсулы.
Состав по примеру 4 формируют в таблетки контролируемого выделения, содержащие 20 мг фелодипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.	50	Биофармацевтические испытания.
	55	Шести здоровым мужчинам вводят единичную дозу, равную 20 мг фелодипина, в виде рецептуры пролонгированного действия по изобретению. Концентрацию фелодипина в плазме сравнивают с

концентрациями в плазме после введения единичной дозы в виде быстрорастворимой таблетки, содержащей 25 мг фелодипина. Рецептуры по изобретению дают более низкий пик концентрации в плазме, чем быстрорастворимая таблетка, дающая нежелательный высокий пик.

Значения площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) для времени от 0 до бесконечности даны в таблице.

Как видно из таблицы, биоусваиваемость фелодипина не снижается при использования составов с контролируемым выделением.

Описанные примеры иллюстрируют преимущества предлагаемых составов по сравнению с известными, где все составы содержат одинаковый активный агент. При соблюдении активного соединения, имеющего очень низкую растворимость, можно получать таблетки, имеющие более постоянный профиль концентрации в плазме без нежелательных высоких пиков. Кроме того, эффект наблюдается в течение более длительного времени. При введении в составы лекарств с очень низкой растворимостью

часто наблюдается снижение биоусваиваемости. В изобретении предлагается способ получения рецептур с контролируемым выделением лекарств очень низкой растворимости, обладающих указанными выше преимуществами без какого-либо существенного уменьшения степени биоусваиваемости.

Формула изобретения

Способ получения таблеток путем смешения замещенного дигидропиридина со вспомогательными веществами и таблеттирования, отличаящийся тем, что, с целью повышения биоусвояемости действующего вещества, замещенный дигидропиридин, нифедипин или фелодипин растворяют или диспергируют в полутвердом или жидком неионном солюбилизаторе, представляющем собой сложные эфиры сложных кислот, гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином и сложные эфиры полиэтиоксилированных жирных кислот в количестве 1:2,5 до 1:9 относительно активного вещества и смесь гранулируют с гидрофильным гелем - гидроксипропилметилцеллюлозой.

Пример	Доза, мг	АЧС/дозу, нмоль · ч ⁻¹ л · мг ⁻¹
Сравнительный		
6	25	7,2
1	20	8,8
4	20	7,4

BEST AVAILABLE COPY

30

35

Редактор Н.Гунько

Составитель А.Модль
Техред М.Моргентал

Корректор Н.Ревская

Заказ 2296

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Подписьное

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101